

薬物皮膚透過性に及ぼす microneedle 前処理の有用性

○呉 学明、藤堂 浩明、杉林 堅次

(城西大・薬)

【目 的】すでに、角層の高いバリアーを克服するために、さまざまな透過促進法が検討されている。初期の研究では ethanol、Azone、*l*-menthol などのような化学促進剤が検討されたが、最近はいオントフォレーシスやエレクトロポレーションなどの物理促進法の研究が活発になってきた。しかし、これらの促進方法をもってしても、近年有用な薬物として注目されているペプチドやヌクレオチドなど高分子量の薬物の十分な皮膚透過を得ることは難しい。このような状況下、新しいマイクロ加工技術で作成した皮膚用マイクロニードル (microneedle, MN) システムを用いた物理的経皮吸収促進法が注目されてきた。しかし、MN を用いた皮膚透過促進に関する条件設定法や促進率など詳細はほとんど明らかになっていなかった。

そこで、我々は、MN システムの皮膚透過促進効果に及ぼすモデル薬物や剤形などの影響を検討し、MN システムの透過制御性を検討した。まず、分子量の異なるモデル透過物質として D₂O (20 D), Ketoprofen (254 D) 及び FTIC-dextran (FD10: 10 kD) を用いて MN 前処理の皮膚透過促進効果について試験した。また、モーラステープ® と Ketoprofen 溶液からの Ketoprofen の *in vitro* 皮膚透過性に及ぼす MN 前処理後の促進効果を調べ、剤形の違いを検討した。さらに、MN を用いた物理的角層破壊と皮膚透過性の関係を示す MN システム透過制御性についても検討した。

【方 法】 皮膚バリアーの前処理 全て雄性ヘアレスラット腹部摘出皮膚を用いた。27 G の皮下注射針 (Terumo Co., Tokyo, Japan) または針灸針 (Haruhari, Taiho Medical Products Co., Ltd., Hiroshima, Japan) から作成した MN (長さ×横幅長径: 160×140 μm または 400×200 μm) を用いて、摘出皮膚を数箇所穿刺し小孔を形成させた。また、角層完全剥離モデルとしての stripped skin は、腹部角層を 20 回テープストリッピングした。比較として未処理皮膚 (intact skin) も用いた。 In vitro 皮膚透過実験 前処理した各皮膚を有効透過面積 1.77 cm² 縦型拡散セルに装着し、各モデル透過物 (100% D₂O / pH 7.4 PBS; 0.5 mg / mL Ketoprofen / pH 7.4 PBS; 0.25 mM FD10 / pH 7.4 PBS; 1.77 cm² のモーラステープ) を適用し、経時的にレシーバー液を採取して皮膚透過した透過物量を赤外分光光度計 (2512 cm⁻¹)、HPLC-UV (254 nm)、蛍光分光光度計 (EX: 495 nm, EM: 515 nm) でそれぞれ測定した。比較として、intact skin または stripped skin を用いて、同様に透過実験を行なった。

【結果及び考察】MN 前処理の促進効果を「処理時の透過係数／未処理時の透過係数」として評価すると、低分子の皮膚透過性に対する MN 前処理後の促進効果はほとんど見られなかったものの、高分子の皮膚透過性に対しては著しく高くなることが明らかとなった。また、ketoprofen 溶液からの ketoprofen の皮膚透過性に及ぼす MN 前処理の促進効果が約 2.5 倍であったが、モーラステープを適用した場合は、促進効果は見られなかった。このことから、薬液が MN 処理部位に到達できないならば、促進効果が得られないことが示唆された。

次に、高分子 (溶液) に対する透過促進作用について角層に m 個の抵抗が並列に存在する皮膚抵抗モデルを用いて解析した。その結果、MN で pore を開けた部分の角層抵抗がなくなることによって (すなわち、 n 個 pore を開けた場合は m 個のうち n 個角層部分の抵抗がなくなることにより) よく示されることが明らかとなり、透過促進能と開けた pore 数の関係を本皮膚抵抗モデルによって表現することができた。さらに、形状が異なる MN においても、本皮膚抵抗モデルが適用できることが分かった。したがって、この皮膚抵抗モデルのパラメータを変更することによって、既知 MN システム処理時の皮膚透過性から未知 MN システム処理時の皮膚透過性への外挿も可能になることが示唆された。